

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Статья поступила в редакцию 5.03.2019 г.

Лихачева В.В., Краснопольская К.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Филимонов С.Н., Шрамко С.В.  
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
ФГБНУ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,  
г. Новокузнецк, Россия,  
ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии,  
г. Москва, Россия

## РЕГУЛЯТОРНО-ТРАНСПОРТНЫЕ БЕЛКИ И ЦИТОКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С МУЖСКИМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

**Цель исследования** – изучение содержания и влияния на исходы программ ЭКО некоторых регуляторно-транспортных белков: альфа2-макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ), альфа-1-антитрипсина ( $\alpha 1$ -АТ), ассоциированного с беременностью альфа2-гликопротеина (АБГ), лактоферрина (ЛФ), альбумина (АЛБ), общего белка (ОБ) и цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6 и ИЛ-8), интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ), сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF в сыворотке крови женщин с мужским фактором бесплодия.

**Материалы и методы.** Обследованы 37 инфертильных пациенток с бесплодием мужского генеза (из них 20 – с первичным бесплодием и 17 – с вторичным). Изучаемые показатели до вступления в программу ЭКО сравнивали с данными 33 здоровых фертильных небеременных женщин. Инфертильным пациенткам проведена программа ЭКО/ИКСИ, в результате чего беременность наступила у 14 из них (38 %) и не наступила – у 23 (62 %). Содержание  $\alpha 2$ -МГ,  $\alpha 1$ -АТ, АБГ и ЛФ определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием исследовательских тест-систем, концентрацию АЛБ и ОБ – биохимическими методами (с бромкрезоловым зеленым и биуретовым синим, соответственно). Уровень цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , VEGF определяли методом ИФА с использованием соответствующих коммерческих тест-систем. Статистический анализ полученных результатов проводился в свободно распространяемой программной среде статистической обработки данных R v.3.4.

**Результаты.** Сывороточные уровни изученных регуляторно-транспортных белков и цитокинов не имели статистически значимых различий в группах здоровых фертильных женщин и инфертильных пациенток с первичным и вторичным бесплодием мужского генеза. В результате проведения индукции суперовуляции и введения триггера финального созревания ооцитов (хГЧ) в программах ЭКО у пациенток с мужским фактором бесплодия отмечено достоверное снижение концентрации АЛБ, ИЛ-8 и повышение – VEGF в день трансвагинальной пункции фолликулов по сравнению с уровнями данных показателей до вступления в программу. Данные изменения были характерны как для подгруппы забеременевших в программе ЭКО женщин, так и для подгруппы с неудачным исходом данного лечения.

**Заключение.** Отсутствие достоверных отличий уровней изучаемых показателей в сыворотке крови между здоровыми фертильными небеременными женщинами и инфертильными пациентками с первичным и вторичным бесплодием мужского генеза позволило разработать диапазон референсных значений некоторых регуляторно-транспортных белков ( $\alpha 2$ -МГ,  $\alpha 1$ -АТ, АБГ, ЛФ, АЛБ) и цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ , VEGF) для женщин в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом. Динамическое снижение концентрации АЛБ и ИЛ-8, а также повышение уровня VEGF в программе ЭКО у пациенток с мужским фактором бесплодия без влияния на результативность данных программ можно расценивать как нормальную реакцию организма в ответ на проведение индукции суперовуляции препаратами фолликулостимулирующего гормона и введение хорионического гонадотропина человека в качестве триггера финального созревания ооцитов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ЭКО; бесплодие;  $\alpha 2$ -макроглобулин;  $\alpha 1$ -антитрипсин; цитокины; ФНО- $\alpha$ ; ИЛ-8; VEGF.

Likhacheva V.V., Krasnopol'skaya K.V., Bazhenova L.G., Zorina R.M., Filimonov S.N., Shramko S.V.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,  
Moscow Regional Obstetrics and Gynecology Scientific Research Institute, Novokuznetsk, Russia,  
Moscow Regional Obstetrics and Gynecology Scientific Research Institute, Moscow, Russia

### REGULATORY TRANSPORT PROTEINS AND CYTOKINES OF BLOOD SERUM IN THE PROGRAMS OF EXTRACORPORAL FERTILIZATION IN WOMEN WITH MALE INFERTILITY FACTOR

**Objective of research** – studies of content and IVF programs outcome impact of certain regulatory and transport proteins:  $\alpha 2$ -macroglobulin ( $\alpha 2$ -MG),  $\alpha 1$ -antitrypsin ( $\alpha 1$ -AT), pregnancy associated  $\alpha 2$ -glycoprotein (PAG), lactoferrin (LF), albumin (ALB), total protein (TP) and cytokines: tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukins 6 and 8 (IL-6 and IL-8), interferon gamma (INF- $\gamma$ ), vascular endothelial growth factor VEGF in blood serum of women with male factor infertility.

**Materials and methods.** Examination was performed of 37 infertile patients with male genesis infertility (out of whom 20 – with primary infertility and 17 – secondary). Parameters under research prior to IVF program entry were compared against the data of 33 healthy fertile non-pregnant women. Infertile patients underwent IVF/ICSI program, resulting in pregnancy occurrence in 14 of them (38 %) and non-occurrence in 23 (62 %). Contents of  $\alpha 2$ -MG,  $\alpha 1$ -AT, PAG and LF were determined by quantitative rocket immunoelectrophoresis with application of research test systems. ALB, TP concentration – by biochemical methods (with bromocresol green and biuret blue). Level of cytokines (IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , VEGF) was determined by EIA method using appropriate commercial test systems.

**Results.** Serum levels of studied regulatory and transport proteins and cytokines did not have statistically significant difference between groups of healthy fertile women and patients with primary and secondary infertility of male genesis. As a result of multifollicular ovarian stimulation and introduction of final oocytes maturation trigger in IVF programs among patients with male factor infertility significant reduction was identified of ALB, IL-8 concentration and advancement in VEGF on the date of transvaginal follicular puncture as compared to levels of the given parameters prior to program entry. Such changes were characteristic for both the subgroup of women with pregnancy occurrence in IVF program and the subgroup with failed treatment outcome.

**Conclusion.** Absence of significant differences of studied parameters levels in blood serum between healthy fertile non-pregnant women and infertile patients with primary and secondary infertility of male genesis allowed developing a range of reference values of certain regulatory and transport proteins ( $\alpha 2$ -MG,  $\alpha 1$ -AT, PAG, LF, ALB, TP) and cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8, IFN- $\gamma$ , VEGF) for women under the age of 35 years with retained ovarian reserve. Dynamic reduction of ALB and IL-8 concentration, as well as increase in VEGF level in IVF program among patients with male factor infertility without impact on outcome of the given programs can be assessed as normal organism reaction in response to multifollicular ovarian stimulation by follicle stimulation hormone agents and introduction of human chorionic gonadotropin as trigger of final oocytes maturation.

**KEY WORDS:** IVF; infertility;  $\alpha 2$ -macroglobulin;  $\alpha 1$ -antitrypsin; cytokines; TNF- $\alpha$ ; IL-8; VEGF.

Часто ведущими причинами бесплодия являются перенесенные воспалительные или невоспалительные заболевания репродуктивных органов, как правило, длящиеся несколько лет. На сегодняшний день известно, что ведущую роль в развитии воспалительных процессов ученые отводят рецепторам иммунокомпетентных клеток, антителам, факторам роста, компонентам экстрацеллюлярного матрикса, острофазовым белкам и цитокинам [1]. В патогенез заболеваний невоспалительной природы также вовлечены регуляторные молекулы сигнальных путей: транспортных белков, цитокинов, гормонов [2, 3]. На современном этапе убедительно доказана и продолжает активно изучаться роль некоторых регуляторно-транспортных белков (альбумин, альфа2-макроглобулин, лактоферрин, альфа1-антитрипсин) и цитокинов (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей-альфа, интерферон-гамма), иммуноглобулина G, фактора роста эндотелия сосудов VEGF в патогенезе различных заболеваний, лежащих в основе infertility и акушерской патологии [4], а также влияния их уровней на исходы программ ЭКО [5].

Неудачи имплантации в программах ЭКО при отсутствии явной патологии эндометрия и высоком качестве переносимых эмбрионов диктуют необходимость поиска возможной причины этому в функциональном поле — изменениях иммунологических параметров, как свойственных каждой конкретной нозологии, так и проявляющихся только в ответ на индукцию суперовуляции в программе ЭКО, препятствующих эффективному взаимодействию эмбриона с эндометрием.

Для исключения негативного влияния индукции суперовуляции на исходы программ ЭКО рядом авторов предлагается использовать технологию «freez all» с последующим отсроченным переносом оттаянных эмбрионов, тем самым нивелируя негативное влияние иммунологического дисбаланса в организме жен-

щины. Однако в этом случае появляется риск криотравмы эмбриона, а также значимое удорожание проводимого лечения. Кроме того, несмотря на повышенный интерес к иммунологическим исследованиям в области репродуктивной медицины в последние годы [6, 7], на сегодняшний день отсутствуют четкие критерии нормы иммунологических показателей у фертильных женщин, а также у infertile пациентов при различных факторах бесплодия, наличие или отсутствие закономерностей их динамики в процессе индукции суперовуляции, отличительных особенностей при различных нозологиях, лежащих в основе infertility, а также влияния их на результативность программ ЭКО.

С целью решения поставленных задач проведено настоящее исследование.

**Цель исследования** — изучение содержания и влияния на исходы программ ЭКО некоторых регуляторно-транспортных белков: альфа2-макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ), альфа1-антитрипсина ( $\alpha 1$ -АТ), ассоциированного с беременностью альфа2-гликопротеина (АБГ), лактоферрина (ЛФ), альбумина (АЛБ) и цитокинов: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов 6 и 8 (ИЛ-6 и ИЛ-8), интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ), сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF в сыворотке крови женщин с мужским фактором бесплодия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 37 infertile пациентов с бесплодием мужского генеза, из них 20 — с первичным и 17 — с вторичным (в анамнезе у них были беременности и роды от других половых партнеров), проходившие лечение по восстановлению фертильности методом ЭКО/ИКСИ на базе ООО «Медика-2» Группы компаний «Мать и дитя Новокузнецк» (Россия). Средний возраст пациенток данной группы составил  $32,6 \pm 4,23$  лет. Полученные значения изучаемых иммунологических показателей перед вступлением в программу ЭКО сравнивали с данными 33 здоровых фертильных небеременных женщин (средний возраст  $31,4 \pm 4,21$  лет).

В результате проведения программ ЭКО среди пациенток с бесплодием, обусловленным мужским фактором, забеременели 14 человек (38 %), у 23 па-

### Корреспонденцию адресовать:

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна,  
654005, г. Новокузнецк, ул. Строителей, д. 5,  
НГИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.  
Тел: 8 (3843) 45-48-73; 45-42-19.  
E-mail: viroli@mail.ru

циенток (62 %) беременность не наступила. Критериями включения в исследование были: возраст пациенток от 20 до 35 лет; отсутствие противопоказаний для процедуры ЭКО; изолированный фактор бесплодия; наличие бластоцисты 3-5 класса качества на 5-е сутки культивирования эмбрионов. Критериями исключения были: гипоплазия эндометрия; индекс массы тела пациенток 34,9 кг/м<sup>2</sup> и более; инфекционные, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования любой локализации в анамнезе или в настоящее время. Всем пациенткам проводилось комплексное обследование в соответствии с приказом № 107 н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» [8]. Индукция суперовуляции проводилась по «короткому» протоколу с использованием антагонистов ГнРГ по стандартной методике с введением хорионического гонадотропина человека в дозе 6500 ед в качестве триггера финального созревания ооцитов [9].

Оплодотворение ооцитов производилось методом ИКСИ. Селективный перенос 1 эмбриона — на 5-е сутки культивирования. Сбор сывороток венозной крови из локтевой вены осуществлялся перед вступлением в программу ЭКО и в день трансвагинальной пункции фолликулов (ТVP). Биологический материал замораживали при температуре -20°C и хранили для дальнейших иммунологических исследований. Содержание  $\alpha 2$ -МГ,  $\alpha 1$ -АТ и АБГ определяли методом количественного ракетного иммуноэлектрофореза, а концентрацию ЛФ — методом ИФА с использованием исследовательских тест-систем. Концентрации АЛБ и ОБ изучали биохимическими методами (с бромкрезоловым зеленым и биуретовым методами соответственно). Содержание цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и VEGF) — методом ИФА с использованием соответствующих коммерческих тест-систем.

От всех принимавших в исследовании женщин было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных результатов проводился в свободно распространяемой программной среде статистической обработки данных R v.3.4. Для оценки взаимосвя-

зи между двумя количественными признаками проводился расчет коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Использовалась проверка распределения по Колмогорову-Смирнову, в зависимости от ее результатов проводилось парное межгрупповое сравнение показателей с применением параметрического t-статистики (по критерию Стьюдента) либо непараметрического вариантов с применением критерия Манна-Уитни. Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05, их считали статистически значимыми [10, 11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выявления наличия или отсутствия отличий иммунологического статуса инфертильных пациенток с первичным и вторичным бесплодием, обусловленным мужским фактором, от здоровых фертиль-

**Таблица 1**  
**Регуляторно-транспортные белки и цитокины сыворотки крови здоровых фертильных небеременных женщин и пациенток с первичным и вторичным бесплодием мужского генеза (до вступления в программу ЭКО)**

**Table 1**  
**Regulatory transport proteins and cytokines in the blood serum of healthy fertile non-pregnant women and patients with primary and secondary infertility of male origin (before joining the IVF program)**

Показатели	Группа здоровых (n = 33)	Мужской фактор		Сравнение групп Н (р)
		Вторичное бесплодие (n = 17)	Первичное бесплодие (n = 20)	
$\alpha 2$ -МГ, г/л	2,66 $\pm$ 0,12	2,63 $\pm$ 0,14	2,50 $\pm$ 0,10	0,86 (0,648)
АБГ, г/л	0,008 $\pm$ 0,001	0,011 $\pm$ 0,002	0,007 $\pm$ 0,002	4,6 (0,100)
$\alpha 1$ -АТ, г/л	3,2 $\pm$ 0,09	3,1 $\pm$ 0,20	2,9 $\pm$ 0,17	0,89 (0,639)
ЛФ, мг/л	1,09 $\pm$ 0,07	1,06 $\pm$ 0,06	1,19 $\pm$ 0,09	2,09 (0,350)
Альбумин, г/л	46,05 $\pm$ 0,912	44,51 $\pm$ 1,15	46,75 $\pm$ 0,69	1,86 (0,394)
ОБ, г/л	75,88 $\pm$ 0,729	73,19 $\pm$ 2,02	77,5 $\pm$ 1,37	2,67 (0,263)
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	0,95 $\pm$ 0,12	1,26 $\pm$ 0,1	1,18 $\pm$ 0,09	3,84 (0,147)
ИЛ-6, пкг/мл	1,33 $\pm$ 0,08	1,26 $\pm$ 0,1	1,41 $\pm$ 0,08	2,28 (0,319)
ИЛ-8, пкг/мл	6,73 $\pm$ 0,92	5,75 $\pm$ 0,64	6,72 $\pm$ 0,43	2,28 (0,32)
ИФН- $\gamma$ , пкг/мл	3,94 $\pm$ 0,22	4,93 $\pm$ 0,34	4,12 $\pm$ 0,35	3,95 (0,139)
VEGF, пкг/мл	75,54 $\pm$ 8,92	90,6 $\pm$ 13,65	84,7 $\pm$ 9,42	1,03 (0,597)

Примечание: Н (р) - статистическая значимость различий между группами (критерий Краскела-Уоллиса).

Note: Н (р) - the statistical significance of differences between groups (Kruskal-Wallis test).

### Сведения об авторах:

ЛИХАЧЕВА Виктория Васильевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viroli@mail.ru

КРАСНОПОЛЬСКАЯ Ксения Владиславовна, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель отделения репродуктологии, ГБУЗ МО МОНИИАГ, г. Москва, Россия. E-mail: ksu0207@mail.ru

БАЖЕНОВА Людмила Григорьевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: l\_bagenova@mail.ru

ЗОРИНА Раиса Михайловна, доктор биол. наук, ведущий научный сотрудник, НИЛ иммунологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

ФИЛИМОНОВ Сергей Николаевич, доктор мед. наук, профессор, директор, ФГБНУ НИИ КППЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: fsn42@mail.ru

ШРАМКО Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko\_08@mail.ru

ных небеременных женщин проведен сравнительный анализ изучаемых показателей до вступления в программу ЭКО среди пациенток данных групп. Полученные значения представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных продемонстрировал, что изучаемые показатели в группах пациенток с первичным и вторичным бесплодием, связанным с мужским фактором, и здоровыми фертильными небеременными женщинами не имеют статистически значимых отличий. С учетом этого, пациентки с первичным и вторичным бесплодием мужского генеза, объединены в одну группу ( $n = 37$ ).

Полученные данные легли в основу определения референсных значений изучаемых иммунологических показателей, соответствующих здоровым небеременным женщинам в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом. Нормативы рассчитывались как 90 % изменения диапазона показателей, а именно 5-й и 95-й процентиля [12].

Для выявления наличия или отсутствия закономерностей динамики изучаемых показателей в программе ЭКО нами выполнено исследование сыворотки крови, как до вступления в программу ЭКО, так и в день трансвагинальной пункции фолликулов — TVP. Результативность программ ЭКО оценивалась по частоте наступления клинической беременности (ЧНБ) и составила 38 % (14/37). Для выявления взаимосвязи уровня иммунологических показателей в сыворотке крови и их динамики в процессе индукции суперовуляции с результативностью программ ЭКО был проведен сравнительный анализ изучаемых параметров в подгруппах с положительным и отрицательным исходом лечения. Полученные данные представлены в таблице 2.

Полученные в результате проведенного исследования данные свидетельствуют о динамическом снижении концентрации АЛБ и ИЛ-8, а также повышении уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF в составе сыворотки крови в ответ на проводимую в программе ЭКО индукцию суперовуляции с применением препаратов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также введением хорионического гонадотропина человека (хГЧ) в качестве триггера финального созревания ооцитов у инфертильных пациенток с бесплодием мужского генеза. Данные изменения были одинаково характерны как для забеременевших, так и для не забеременевших пациенток, что позволяет интерпретировать их как

нормальную реакцию организма в ответ на проводимое лечение в программе ЭКО.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Регистра Российской ассоциации репродукции человека за 2015 год, доля участников составила 76,6 % и является самой высокой среди Европейских стран с добровольным участием в национальных регистрах [13]. Клиника «Медика-2» Группы компаний «Мать и дитя Новокузнецк» — один из крупных региональных центров, реализующих до 800 программ ЭКО в год. Это площадка, позволяющая провести полномасштабное исследование факторов риска, причин инфертильности, описать их динамику и оценить эффективность проводимого лечения.

Проведенное исследование показало, что концентрации регуляторно-транспортных белков и цитокинов сыворотки крови здоровых фертильных небеременных женщин в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом были сопоставимы с аналогичными показателями инфертильных пациенток с первичным и вторичным бесплодием мужского генеза. Данный факт позволяет рассматривать пациенток с мужским фактором бесплодия как контрольную группу в программах ЭКО, а значения изучаемых иммунологических параметров в данной группе, как исходные, так и меняющиеся в ответ на проводимую индукцию суперовуляции — использовать в качестве референсных.

Динамика иммунологических параметров от вступления в программу ЭКО ко дню трансвагинальной пункции фолликулов в данной группе женщин характеризовалась достоверным снижением сывороточных концентраций АЛБ и ИЛ-8, а также повышением уровня VEGF. Данные изменения не оказывали влияния на результативность программ ЭКО, что позволяет расценивать их как нормальную реакцию иммунной системы в ответ на индукцию суперовуляции препаратами ФСГ и введение хГЧ в качестве триггера финального созревания ооцитов. Динамическое снижение содержания АЛБ сыворотки крови, являющегося транспортным белком, на наш взгляд, является итогом повышенного расходования его в условиях усиленного стероидогенеза в процессе проводимой индукции суперовуляции [14]. Аналогичным образом можно объяснить и снижение уровня ИЛ-8 у пациенток этой группы: данный хемокин также усилен

### Information about authors:

LIKACHEVA Victoria Vasilyevna, candidate of medical sciences, assistant, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: viroli@mail.ru

KRASNOPOL'SKAYA Kseniya Vladislavovna, doctor of medical sciences, professor, correspondent member RAS, head of reproduction department, Moscow Regional Obstetrics and Gynecology Scientific Research Institute, Moscow, Russia. E-mail: ksu0207@mail.ru

BAZHENOVA Lyudmila Grigoryevna, doctor of medical sciences, professor, head of department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: l\_bagenova@mail.ru

ZORINA Raisa Michailovna, doctor of biological sciences, leading researcher, research laboratory of immunology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: macroglobulin@yandex.ru

FILIMONOV Sergey Nikolaevich, doctor of medical sciences, professor, director, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: fsn42@mail.ru

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko\_08@mail.ru

Таблица 2  
Сывороточные концентрации регуляторно-транспортных белков и цитокинов женщин с бесплодием  
мужского генеза до начала индукции суперовуляции и в день TVP в зависимости от исхода программы ЭКО  
Table 2  
Serum concentrations of regulatory transport proteins and cytokines of women with male genital infertility prior  
to the initiation of superovulation and on the day of TVP, depending on the outcome of the IVF program

Показатели	До стимуляции			В день TVP			Анализ динамики
	Бер.+(n = 14)	Бер.-(n = 23)	U (p)	Бер.+(n = 14)	Бер.-(n = 23)	U (p)	
α2-МГ, г/л	2,52 ± 0,15	2,61 ± 0,11	1,00 (0,32)	2,43 ± 0,19	2,64 ± 0,15	0,99 (0,323)	W <sup>K(+)</sup> = 0,31, p = 0,754 W <sup>K(-)</sup> = 0,40, p = 0,683
АБГ, г/л	0,01 ± 0,002	0,008 ± 0,002	0,35 (0,73)	0,008 ± 0,002	0,010 ± 0,002	0,88 (0,382)	W <sup>K(+)</sup> = 0,40, p = 0,688 W <sup>K(-)</sup> = 0,04, p = 0,964
α1-АТ, г/л	3,18 ± 0,15	2,98 ± 0,11	0,85 (0,395)	2,95 ± 0,18	3,13 ± 0,09	0,44 (0,659)	W <sup>K(+)</sup> = 1,12, p = 0,260 W <sup>K(-)</sup> = 1,13, p = 0,255
ЛФ, мг/л	1,1 ± 0,07	1,13 ± 0,08	0,19 (0,846)	1,1 ± 0,10	1,09 ± 0,10	0,001 (1,000)	W <sup>K(+)</sup> = 0,11, p = 0,906 W <sup>K(-)</sup> = 0,23, p = 0,814
Альбумин, г/л	45,98 ± 0,62	45,83 ± 0,77	0,54 (0,589)	43,57±0,45	42,23±0,76	1,31 (0,19)	<b>W<sup>K(+)</sup> = 2,07, p = 0,038</b> <b>W<sup>K(-)</sup> = 2,76, p = 0,006</b>
ОБ, г/л	74,61 ± 2,57	75,1 ± 1,37	0,29 (0,771)	77,06 ± 0,89	75,51 ± 1,34	0,58 (0,565)	W <sup>K(+)</sup> = 0,31, p = 0,753 W <sup>K(-)</sup> = 0,36, p = 0,712
ФНО-α, пкг/мл	1,22 ± 0,08	1,04 ± 0,09	1,28 (0,2)	1,58 ± 0,33	1,36 ± 0,33	0,62 (0,533)	W <sup>K(+)</sup> = 1,10, p = 0,271 W <sup>K(-)</sup> = 0,34, p = 0,733
ИЛ-6, пкг/мл	1,35 ± 0,1	1,39 ± 0,08	0,21 (0,834)	1,22 ± 0,22	1,84 ± 0,3	1,67 (0,095)	W <sup>K(+)</sup> = 0,26, p = 0,789 W <sup>K(-)</sup> = 1,08, p = 0,278
ИЛ-8, пкг/мл	6,36 ± 0,43	7,03 ± 0,56	0,77 (0,442)	3,74 ± 0,57	3,97 ± 0,99	0,49 (0,625)	<b>W<sup>K(+)</sup> = 2,66, p = 0,008</b> <b>W<sup>K(-)</sup> = 2,10, p = 0,036</b>
ИФН-γ, пкг/мл	5,07 ± 0,46	4,14 ± 0,25	1,46 (0,145)	4,63 ± 0,35	4,4 ± 0,35	0,46 (0,643)	W <sup>K(+)</sup> = 0,78, p = 0,433 W <sup>K(-)</sup> = 0,05, p = 0,955
VEGF, пкг/мл	86,34 ± 9,97	79,54 ± 9,58	0,44 (0,662)	136,84 ± 15,06	134,02 ± 20,16	0,58 (0,561)	<b>W<sup>K(+)</sup> = 2,34, p = 0,019</b> <b>W<sup>K(-)</sup> = 2,10, p = 0,035</b>

Примечание: U(p) - статистическая значимость различий между подгруппами забеременевших и не забеременевших женщин (критерий Манна-Уитни); Wk(+), Wk(-) - статистическая значимость изменений значений показателей в процессе индукции суперовуляции в подгруппах пациенток группы контроля с положительным и отрицательным исходом программы ЭКО, соответственно (критерий для связанных выборок Вилкоксона).

Note: U (p) is the statistical significance of the differences between subgroups of pregnant and non-pregnant women (Mann-Whitney test); Wk (+), Wk (-) - the statistical significance of changes in the values of indicators in the process of induction of superovulation in subgroups of patients of the control group with a positive and negative outcome of the IVF program, respectively (criteria for linked Wilcoxon samples).

но расходуется на фоне ускоренных процессов регенерации и пролиферации, катализатором которых может являться [15]. Что касается повышения концентрации VEGF, то данная закономерность отражена в данных литературы как реакция на индукцию суперовуляции препаратами гонадотропинов [16].

## ВЫВОДЫ

Отсутствие статистически значимых отличий в иммунном статусе здоровых фертильных небеременных женщин и инфертильных пациенток с первичным и вторичным бесплодием мужского генеза по спектру изучаемых показателей позволяет рассматривать их в качестве референсных значений для женщин в возрасте до 35 лет с сохраненным овариальным резервом.

Динамика изучаемых показателей в ответ на индукцию суперовуляции препаратами ФСГ и введение хГЧ в качестве триггера финального созревания ооцитов у пациенток с мужским фактором бесплодия выражается в достоверном снижении уровня АЛБ и ИЛ-8, а также повышении концентрации VEGF, и идентична в подгруппах забеременевших и не забеременевших в результате данного лечения женщин, поэтому может рассматриваться как нормальная иммунная реакция организма.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabba C et al. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014; 101(1): 242-247. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041
2. Serov VN. Obstetric pathology, and systemic inflammatory response syndrome. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2004; 12(13): 741-742. Russian (Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12, № 13. С. 741-742.)



3. Krylova Y, Polyakova V, Kvetnoy I, Kogan I, Dzhemlikhanova L, Niauri D et al. Immunohistochemical criteria for endometrial receptivity in I/II stage endometriosis IVF-treated patients. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(supl. 2): 33-36. doi: 10.1080/09513590.2016.1232576.
4. Renge LV, Zorina VN, Zorina RM, Bazhenova LG, Chirikova TS. Amniotic fluid immunoregulatory proteins in the mono- and mixed carriage of perinatal infection pathogens. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015; 15(6): 17-24. Russian (Ренге Л.В., Зорина В.Н., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Чирикова Т.С. Иммунорегуляторные белки в околоплодных водах при моно- и микст-носителстве возбудителей TORCH-инфекций и антител к ним // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 6. С. 17-24.)
5. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016; 43(4): 185-192. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
6. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72(4): 386-391. doi: 10.1111/aji.12277.
7. Kollmann Z, Schneider S, Fux M, Bersinger NA, von Wolff M. Gonadotrophin stimulation in IVF alters the immune cell profile in follicular fluid and the cytokine concentrations in follicular fluid and serum. *Hum Reprod.* 2017; 32(4): 820-831. doi: 10.1093/humrep/dex005.
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 30.08.2012, N 107n «On approval of the use of assisted reproductive technologies, contraindications and limitations to their use». Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.08.2012 г. № 107н «Об утверждении порядка использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаний и ограничений к их применению».)
9. Nazarenko TA. Stimulation of ovarian function. Moscow: MEDpress Publ, 2015. 272 p. Russian (Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс. 2015. 272 с.)
10. Borovikov VP, Borovikov IP. Statistical analysis and data processing in the Windows environment. Moscow: Filin, 1997. 608 p. Russian (Боровиков В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филин, 1997. 608 с.)
11. Harris MG. Taylor Medical statistics made easy. London: Taylor and Francis. 2006; 114 p.
12. Khan A, Ali Z. Normal Ranges for Acute Phase Reactants (Interleukin-6, Tumour Necrosis Factor-alpha and C-reactive Protein) in Umbilical Cord Blood of Healthy Term Neonates at the Mount Hope Women's Hospital, Trinidad. *The West Indian Medical Journal.* 2014; 63(5): 465-469. doi:10.7727/wimj.2012.133.
13. Register of RFH 2015. National register of art. 2015. Russian (Периодический реестр ПАРЧ 2015 // Национальный реестр ВРТ. 2015.)
14. Renge LV, Zorina VN, Bazhenova LG, Zorina RM, Chirikova TS, Zorin NA Regulatory and transport proteins in parturient women in the carriage of TORCH infection pathogens or antibodies. *Obstetrics and gynecology.* 2015; 5: 36-41. Russian (Ренге Л.В., Зорина В.Н., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Чирикова Т.С., Зорин Н.А. Регуляторно-транспортные белки у рожениц при носительстве возбудителей или антител к возбудителям TORCH-инфекций // Акушерство и гинекология. 2015. № 5. С. 36-41.)
15. Lockwood CJ, Paidas M, Krikun G, Koopman LA, Masch R, Kuczynski E et al. Inflammatory cytokine and thrombin regulation of interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 expression in first trimester human decidua. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(8): 4710-4715. doi: 10.1210/jc.2004-2528.
16. Haas J, Bassil R, Gonen N, Meriano J, Jurisicova A, Casper RF. The VEGF and PEDF levels in the follicular fluid of patients co-treated with LETROZOLE and gonadotropins during the stimulation cycle. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018; 16(1): 54. doi: 10.1186/s12958-018-0367-5.

